Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des polymyxines, des lincosanides, de la spectinomycine, des synergistines, de la bacitracine, de la novobiocine et de la flavomycine

Autor(en): **Pilloud, M.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **125 (1983)**

PDF erstellt am: **30.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-591956

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Schweiz. Arch. Tierheilk. *125,* 371–382, 1983

Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique

VII. Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des polymyxines, des lincosanides, de la spectinomycine, des synergistines, de la bacitracine, de la novobiocine et de la flavomycine.

par *M. Pilloud*[1]

Dans ce 7e article de cette série sur les antibiotiques et chimiothérapiques, nous présentons les polymyxines et, de manière plus succinte qu'à l'accoutumée, quelques antibiotiques dont maintes propriétés sont semblables à celles d'anti-infectieux déjà présentés. Nous ferons donc référence aux autres articles de cette série. Nous profiterons aussi de présenter dans cette publication la bacitracine et la novobiocine, antibiotiques de peu d'importance en médecine humaine et utilisés en médecine vétérinaire lors d'application locale. Nous mentionnerons enfin une propriété intéressante de la flavomycine, antibiotique utilisé comme facteur de croissance.

I. Polymyxines

Chimie et biochimie

Particularités chimiques: [5, 9, 25] Les polymyxines sont des polypeptides cycliques, de caractère basique (pKa = 10) et de poids moléculaire élevé (supérieur à 1000). Les polymyxines sont fortement hydrosolubles (jusqu'à 40%) et les solutions aqueuses sont stables lorsque le pH est égal ou inférieur à 6. Les polymyxines sont thermostables, résistant à l'ébullition à 100 °C.

La polymyxine B, découverte en 1947, et la colistine, découverte en 1946, sont produites par des bacilles aerobes formant des spores. Les doses de ces antibiotiques sont exprimées soit en unités, soit en mg, les équivalences sont les suivantes:
- sulfate de polymyxine B: 10 000 u. = 1 mg (en France, parfois 30 000 u. = 1 mg)
- sulfate de colistine: 20 000 u. = 1 mg
- méthanesulfonate de colistine: 12 500 u. = 1 mg

Incompatibilités physico-chimiques: [3, 7] Les polymyxines ne peuvent pas être mélangées aux substances suivantes: ampicilline, céphalosporines, chloramphénicol, tétracyclines, nitrofuranes, macrolides, aminoglucosides, corticoides et vitamines des groupes B et C.

Interaction avec d'autres médicaments: [3, 5] L'administration simultanée de polymyxines et de relaxants musculaires ou narcotiques augmente le danger de blocage

[1] Adresse: Dr Michel Pilloud, Médecin vétérinaire, Le Chêne, CH-1170 Aubonne

neuromusculaire avec paralysie respiratoire et apnée. Les néphrotoxicités des polymyxines et des aminoglucosides s'ajoutent dangereusement.

Bactériologie

Mode d'action: [5, 9] L'action antibactérienne des polymyxines est rapidement bactéricide et semblable à celle des antiseptiques. Par leurs propriétés électropositives, les polymyxines se fixent aux groupes phosphates des phospholipides des membranes des bactéries. A la suite de l'effet détergent, il se produit une lyse de la membrane et la libération des composants solubles des bactéries. Le pH optimum d'action se situe aux environs de 7. L'action des polymyxines a lieu aussi bien dans la phase de repos que dans la phase de multiplication.

Spectre d'action: [5, 9] Le spectre d'action et la sensibilité des bactéries sont fonctions de la quantité des phospholipides des membranes bactériennes. Les polymyxines agissent contre les germes gram – tels pseudomonas, moraxelles, colibacilles, klebsielles, aerobacters, salmonelles, shigelles, hémophilus, pasteurelles et bordetelles. Les proteus, serratia, providentia, bacteroides, brucelles et campylobacters sont résistants.

Concentrations minimales inhibitrices: [5, 9, 11] Les CMI des germes sensibles sont comprises entre 0,1 et 6 mg/l (pseudomonas 1 à 6 mg/l).

Résistances: [5, 9, 11] Le développement de résistances chromosomales aux polymyxines est très rare et se fait très lentement. Ces résistances ne sont pas croisées avec d'autres antibiotiques, mais sont complètement croisées entre la colistine et la polymyxine B. Après plus de 30 ans d'utilisation des polymyxines, aucune résistance extrachromosomale, transmise par plasmide, n'est apparue.

Interaction avec d'autres anti-infectieux: [9] Les associations avec les quinolones, les sulfamidés, la triméthoprime, la rifampicine, les aminoglucosides, la carbénicilline sont souvent synergiques. Les proteus, serratia et providentia, résistants à la polymyxine, sont sensibles à l'association de polymyxine et quinolone ou de polymyxine et de sulfamidés.

Interaction avec les endotoxines: [24] Les polymyxines sont capables d'inactiver les endotoxines par interaction de leur molécule cationique avec les molécules anioniques des endotoxines. Une concentration de 100 mcg/ml permet d'inactiver 0,2 mcg/ml d'endotoxine de colibacille dans du lait de mammites.

Pharmacocinétique

Diffusion dans l'organisme: [5, 9, 19, 22, 23] A cause du poids moléculaire élevé et de la forte hydrosolubilité des polymyxines, la diffusion dans les tissus reste très faible. Le principe de diffusion non-ionique n'est pas suivi: malgré le pKa alcalin les taux d'antibiotique dans le lait sont inférieurs aux concentrations sériques (¼ à ⅓). La diffusion des méthanesulfonates dans le lait est légèrement meilleure. Les volumes de distribution apparents des polymyxines sont de 0,3 à 0,4 l/kg chez les ruminants.

Liaison aux protéines: [5, 9, 18, 27] La liaison aux protéines sériques est de 55% (donc moyenne) chez les bovins (chez les humains elle est très faible), celle aux

sécrétions mammaires pendant la période hors lactation est relativement forte (60%) et celle aux tissus mammaires est parmi les plus élevées (95%).

Elimination: [5, 9, 19, 22] Les polymyxines sont partiellement métabolisées dans l'organisme et éliminées par filtration glomérulaire uniquement. L'élimination dans l'urine se produit avec un temps de latence. Après des injections intramusculaires les demi-vies apparentes sont de 3 à 4 heures chez les ruminants pour les sulfates de polymyxines et un peu plus courtes pour les méthanesulfonates.

Dosage et administrations

Perfusions continues: A cause de l'extrême toxicité des polymyxines les remarques que nous avions faites à propos des aminoglucosides [14] sont aussi valables. Pour atteindre et maintenir un taux sérique de 5 mg/l ou un taux dans le lait de 1,5 mg/l, il faudrait une première dose rapide d'environ 4 mg/kg (= 80 000 u./kg) de colistine, suivie de 5 mg/kg par 6 heures chez les ruminants. Un tel dosage dépasse de beaucoup la limite de toxicité de cet antibiotique.

Injections intramusculaires: [5, 9, 19] Les injections intramusculaires (ou éventuellement sous-cutanées) sont le seul mode d'administration parentérale possible. En médecine humaine, les dosages sont de 15 000 à 25 000 u./kg (1,5 à 2,5 mg/kg) de polymyxine B en 2 à 3 injections par jour ou de 50 000 u./kg (= 2,5 mg/kg de sulfate ou 4 mg/kg de méthanesulfonate) de colistine en 2 à 3 injections par jour. Chez les ruminants des doses de 7,5 mg/kg de sulfate de polymyxines permettent à peine d'atteindre les CMI dans le lait. Il n'est pourtant pas recommandé de dépasser cette dose.

Administration orale: [5, 9] Après administration orale les polymyxines ne sont pas résorbées par l'intestin. En médecine humaine le dosage est de 5 mg/kg en 3 prises.

Application locale: [5, 9] Appliquées localement sur des blessures ou sur l'œil, les polymyxines pénètrent peu dans les tissus. Elles sont particulièrement indiquées dans les cas où une infection à pseudomonas est à redouter (blessures, ulcères de la cornée, otite externe, etc.).

Application intramammaire: [16, 23, 24, 27] A cause de la faible diffusion des polymyxines et de leur très forte liaison aux tissus mammaires des taux efficaces peuvent être maintenus dans le lait pendant 5 à 25 jours selon la sensibilité des germes avec des doses de 200 mg (4 000 000 unités) de colistine.

Les taux de 2,1 à 7,2 mg/l de lait trouvés 12 heures après des injections intramammaires de 5 mg (50 000 u.) de polymyxine B sont insuffisants pour neutraliser les quantités énormes d'endotoxines (qui peuvent dépasser 10 mg/ml) présentes dans le lait lors de mammites à colibacilles.

Effets secondaires

Toxicité: [5, 9] La toxicité des polymyxines ne se présente que quand elles sont administrées par voie parentérale. La néphrotoxicité se manifeste sous forme de

néphrites tubulo-interstitielles pouvant aller jusqu'à la nécrose tubulaire, la neurotoxicité (réversible à la fin de la thérapie), par des paresthésies, polyneurites, ataxies, vertiges ou excitations. Une douleur au point de l'injection, et irradiant le long du nerf périphérique ne peut pas être empêchée par un anesthésique local.

Le blocage neuromusculaire (effet curarisant) provoquant des paralysies respiratoires et apnées ne peut pas être traité par la néostigmine ou le calcium, contrairement au cas des aminoglucosides. Ce blocage se produit surtout lors d'administration intrapéritonéale ou de surdosage.

Administrées par voie orale ou appliquées localement, les polymyxines sont par contre très bien tolérées.

Conclusions pour la pratique

Résumé des particularités principales: Les polymyxines sont des polypeptides cycliques de poids moléculaire élevé et fortement hydrosolubles. Ce sont des bases de pKa = 10. Elles ont une action rapidement bactéricide sur les germes gram− (à l'exception des proteus, serratia, providentia, brucelles, bactéroides et campylobacters), provoquant une lyse des bactéries par un effet détergent. Les CMI sont comprises entre 0,1 et 6 mg/l. Les résistances chromosomales se développent très lentement, les résistances extrachromosomales sont inexistantes. Les polymyxines ont la particularité de pouvoir inactiver les endotoxines (100 mcg inactivent 0,2 mcg). A cause de leur poids moléculaire élevé et de leur forte hydrosolubilité, les polymyxines diffusent mal dans l'organisme. Les taux dans le lait sont de 30% des concentrations sériques.

Administrées par voie parentérale, les polymyxines sont extrêmement toxiques. Des dosages maintenant des concentrations thérapeutiques pendant tout le traitement sont impossibles. Administrées localement ou oralement les polymyxines sont très bien tolérées.

Conséquences pour le praticien: A cause de l'absence de résistances extrachromosomales et de leur propriété d'inactiver les endotoxines et malgré leur grande toxicité, les polymyxines seront employées de préférence aux aminoglucosides dans les infections à colibacilles. Elles sont les antibiotiques de premier choix lors d'entérotoxémie à colibacilles chez les veaux et les porcelets et lors d'infections à pseudomonas. Dans les cas de salmonelloses une association avec un anti-infectieux ayant une meilleure diffusion (par exemple triméthoprime-sulfamidé) est recommandée. Dans les cas de mammites à colibacilles, les administrations parentérales, même au dosage de 7,5 mg/kg, ne permettent pas d'éliminer les germes, mais tout au plus d'inactiver partiellement les endotoxines qui auraient passé dans le sang. Les injections intramammaires aux dosages habituels (1 million d'unités) sont encore loin de pouvoir inactiver totalement les énormes quantités d'endotoxines se trouvant dans le lait et qui seront éliminées de préférence par une traite très fréquente.

Appliquées localement sur les blessures et les muqueuses, les polymyxines sont les médicaments de choix dans la prévention et la thérapie des infections à pseudomonas.

II. Lincosanides

Le groupe des lincosanides est formé de 2 antibiotiques, la lincomycine et la clindamycine. Il s'agit de substances basiques (pKa = 7,6 et 7,7) et de poids moléculaire relativement bas (environ 500). Elles sont formées d'un sucre et d'un acide aminé, la clindamycine étant un dérivé semi-synthétique de la lincomycine possédant un atome de chlore au lieu d'un groupe hydroxyl. Ces substances sont très stables (température, pH) [5, 9, 21, 25].

Même s'ils n'ont pas le cycle de lactone des macrolides, les lincosanides ont le même mode d'action et un spectre très semblable, à l'exception des entérocoques, hémophilus et neisseria qui sont résistants. Les CMI pour les germes sensibles sont aussi semblables à celles de l'érythromycine. Le pH optimum d'action est supérieur à 8. Par contre, les résistances se développent lentement comme pour la pénicilline. Les résistances sont partiellement croisées avec les macrolides et synergistines. Les associations avec le chloramphénicol, les macrolides et les synergistines sont antagonistes [2, 5, 9, 11, 13]. La pharmacocinétique des lincosanides est comparable à celle de l'érythromycine: bonne diffusion ($V_D \geqq 1$ l/kg), fixation aux protéines sériques beaucoup plus faible chez les ruminants (40%) que chez les humains (70 à 95%), élimination principalement par métabolisation et excrétion dans la bile. Le temps de demi-élimination est de 3 heures chez les ruminants. La résorption intestinale de la lincomycine est faible (20 à 35%), celle de la clindamycine excellente (90%). Les injections intramusculaires de lincosanides ne provoquent pas d'effet dépôt. Après les injections intramammaires les lincosanides sont très rapidement résorbés par les tissus et passent dans le sang. La demi-vie dans le lait est 3 fois celle du chloramphénicol (érythromycine 5 fois) [2, 5, 9, 10, 13, 18, 27].

Les effets secondaires des lincosanides sont comparables à ceux des macrolides. Les principaux sont des dérangements gastro-intestinaux (diarrhées) qui ne sont pas dûs à une irritation, mais à la sélection de germes résistants (clostridium, staphylocoques) et qui peuvent provoquer des colites pseudomembraneuses. Comme les macrolides, les lincosanides ne peuvent pas être administrés aux chevaux et aux rongeurs. Un effet secondaire très rare des lincosanides est un effet curarisant qui peut être combattu par du calcium, mais non par les inhibiteurs de la cholinestérase [2, 5, 7, 9].

Les indications des lincosanides sont semblables à celles de l'érythromycine. Le dosage sera de 10 à 20 mg/kg par jour par voie parentérale, le dosage par voie orale doit être triplé pour la lincomycine. Un dosage par voie intramusculaire de 10 mg/kg de lincosanides permet de maintenir des concentrations thérapeutiques pendant 20 à 30 heures dans un lait de mammite [2, 5, 26].

III. Spectinomycine

La spectinomycine, qui est parfois classée par erreur avec les aminoglucosides, en est cependant un parent car cet antibiotique est constitué d'un aminocyclitol [5].

Comme la streptomycine, la spectinomycine se fixe à la subunité 30 S des ribosomes. Elle inhibe la synthèse des protéines, mais ne provoque pas d'erreur de trans-

cription contrairement aux aminoglucosides. La spectinomycine est bactériostatique et non bactéricide. Le spectre d'action se limite à quelques germes gram− et aux gonocoques. Les CMI des germes sensibles sont comprises entre 0,5 et 30 mg/l. Il existe souvent un effet synergique avec les lincosanides ou les macrolides, notamment envers les mycoplasmes. Les résistances chromosomales se développent très rapidement [2, 5, 14].

La pharmacocinétique de la spectinomycine est semblable à celle des aminoglucosides: faible liaison aux protéines sériques (< 10%), volume de distribution de 0,3 l/kg et demi-vie de 1 heure. Comme pour les aminoglucosides, le passage dans le lait ne suit pas le principe de diffusion non-ionique. A cause de la grande différence entre les diffusions tissulaires et les demi-vies de la lincomycine et de la spectinomycine, le rapport 1:2 de la préparation utilisée couramment ne permet pas d'obtenir in vivo le rapport d'action le plus efficace. Au dosage de 20 mg/kg, des taux thérapeutiques de spectinomycine dans le lait (par exemple) sont maintenus pendant 0 à 5 heures seulement, alors que ceux de la lincomycine, au dosage de 10 mg/kg seront maintenus pendant un jour environ. Encore une fois nous devons déconseiller l'usage de combinaisons fixes d'anti-infectieux dont la pharmacocinétique diffère trop, comme cela avait déjà été mentionné pour les sulfamidés (sulfadoxine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine) et la triméthoprime, et comme c'est le cas aussi pour l'association de certaines pénicillines avec la streptomycine [2, 12, 14, 18, 20, 26].

Contrairement aux aminoglucosides, la spectinomycine ne présente pas d'ototoxicité ni de néphrotoxicité. Les seuls effets secondaires possibles sont de l'urticaire, de la fièvre, des vertiges, des nausées, ou de l'insomnie [5].

En médecine humaine, la seule indication importante de la spectinomycine est la gonorrhée, son emploi ne risquant pas de masquer une syphilis, contrairement à la pénicilline lors d'un dosage insuffisant [7].

IV. Flavomycine

Cet antibiotique est utilisé comme facteur de croissance. Il serait pourtant très actif contre les staphylocoques, d'autant plus qu'il jouit d'une propriété particulière très intéressante: les germes porteurs de plasmides ne sont pas résistants à cet antibiotique, mais au contraire plus sensibles que les autres [15].

V. Synergistines

Le groupe des synergistines ou groupe des streptogramines est formé de 3 antibiotiques utilisés cliniquement: la virginiamycine (ou staphylomycine), la pristinamycine et la mykamycine.

Ces antibiotiques sont composés de deux substances qui mises ensemble ont une action antiinfectieuse synergique (d'où le nom du groupe), l'une des composantes a une structure macrocyclique de lactone (ressemblance avec les macrolides), l'autre a le caractère d'une polypeptide (ressemblance avec la bacitracine) [9].

L'action de ces antibiotiques est une bactériopause. Une des composantes bloque la synthèse des protéines en se fixant à la subunité 50 S des ribosomes, l'autre inhibe la synthèse des acides nucléiques et la formation de la paroi des bactéries. Le pH optimum d'action est voisin de 6. Le spectre d'action de ces 3 antibiotiques est semblable et englobe les staphylocoques, les streptocoques, corynebactéries, pneumocoques, neisseria, hémophilus, listéria et bactéroides. Les CMI des germes sensibles sont en général inférieures à 1 mg/l. Il existe souvent un synergisme avec les aminoglucosides (staphylocoques, streptocoques) et un antagonisme avec le chloramphénicol, les macrolides et les lincosanides [9].

Les résistances aux synergistines sont très rares et sont rarement croisées avec les macrolides, plus fréquemment avec les lincosanides. Les résistances chromosomales se développent très lentement (type pénicilline). Il existe des résistances extrachromosomales transmises par plasmides [9].

La pharmacocinétique des synergistines est comparable à celle des lincosanides et de l'érythromycine. La diffusion dans les tissus se fait rapidement. Les demi-vies, chez les humains, sont cependant plus longues et diffèrent légèrement entre les deux composantes.

Les seuls effets secondaires des synergistines sont gastro-intestinaux: vomissements, diarrhées. La tolérance locale et systémique est excellente [9].

En médecine vétérinaire, en Suisse, les synergistines ne sont pas employées, si ce n'est comme facteur de croissance, et pourtant leurs propriétés (bactériopause, pH optimum = 6, très peu de résistances chez les staphylocoques, diffusion rapide, tolérance excellente, pas de rétention dans les tissus laissant des résidus) en feraient de très bons médicaments dans la lutte contre les mammites à staphylocoques, où elles remplaceraient avantageusement les macrolides et les lincosanides [1, 9].

Les synergistines ne sont pas utilisées en Suisse pour la médecine humaine [8].

VI. Bacitracine

Comme la tyrothricine et les polymyxines, la bacitracine est une polypeptide cyclique produite par une bactérie. Cet antibiotique a été trouvé en 1943 dans une souche de bacillus subtilis isolé d'un tissu endommagé d'une jeune fille nommée Tracy [5].

Cet antibiotique agit surtout contre les germes gram+ par inhibition de la synthèse de la paroi des bactéries. L'action bactéricide et le spectre d'action sont semblables à ceux de la pénicilline, mais non identiques. Les CMI de la bacitracine sont exprimées en unités par ml et sont comprises entre 0,005 et 5 unités par ml (1 unité équivaut à 13,51 mcg). In vitro, les résistances se développent très lentement (type pénicilline) et sont très rares [5, 9, 11].

A cause de sa très grande néphrotoxicité, cet antibiotique n'est pas utilisé par voie parentérale. Par voie orale, il n'est que peu ou pas résorbé. L'utilisation principale de la bacitracine est l'application locale, souvent en association avec la polymyxine, la néomycine et la tyrothricine. Comme ces autres antibiotiques, la bacitracine

n'est pratiquement pas résorbée par les tissus, d'où la limitation des indications aux infections très superficielles et aux conjonctivites et kératites. L'application locale ne conduit pratiquement jamais à une sensibilisation, contrairement à l'administration orale, où cependant un tel phénomène est aussi très rare [5, 9].

En médecine vétérinaire, la bacitracine peut être utile dans la lutte contre les mammites à staphylocoques (très peu de résistances [11]) et surtout en période de tarissement.

La bacitracine est un des antibiotiques autorisés comme facteurs de croissance. Rappelons ici que l'augmentation de la croissance des animaux due aux facteurs de croissance (qui ne sont pas tous des antibiotiques) n'est pas seulement dépendante de l'action antibactérienne, mais est aussi la conséquence de la stimulation de la synthèse des protéines dans le foie [1, 6].

Un usage plus large de la bacitracine se justifie en médecine vétérinaire puisque cet antibiotique ne fait plus partie des médicaments importants en médecine humaine en Suisse [8].

VII. Novobiocine

La novobiocine est un antibiotique qui n'est apparenté à aucun autre groupe d'anti-infectieux. Il s'agit d'une substance à caractère acide (pKa = 4,3), produite par plusieurs espèces de streptomycètes et découverte vers 1955 [4, 7, 9, 25].

La novobiocine est bactériostatique et bactéricide par inhibition du métabolisme des acides nucléiques en rapport avec le magnésium et par action sur l'enveloppe des bactéries et sur la membrane cellulaire. Les staphylocoques et les pneumocoques sont les germes les plus sensibles (CMI de 0,1 à 1,2 mg/l), les streptocoques sont moins sensibles (CMI jusqu'à 10 mg/l), les germes gram− sont résistants. Une résistance chromosomale peut se développer très rapidement (type streptomycine); l'apparition de ces résistances peut être ralentie par l'association avec une tétracycline. Les germes sensibles qui n'ont pas été détruits par des concentrations subthérapeutiques de novobiocine rejettent après peu de temps cet antibiotique d'où un phénomène opposé à la bactériopause (4, 7, 9, 17).

La pharmacocinétique de la novobiocine est assez défavorable malgré une résorption intestinale relativement bonne, un cycle entéro-hépatique très prononcé d'où une demi-vie de 6 à 8 heures chez les humains. Les raisons de cette pharmacocinétique défavorable sont une diffusion tissulaire extrêmement faible et une liaison aux protéines sériques très forte (95%). Comme la plupart des médicaments fortement liés aux protéines, la novobiocine provoque très fréquemment une sensibilisation avec fièvre, exanthèmes, urticaires et éosinophilie. Les autres effets secondaires sont très rares et de peu d'importance, il faut pourtant citer l'ictère dû à l'augmentation du taux de bilirubine non conjuguée [4, 7, 9, 18].

Appliquée par voie intramammaire, la novobiocine pénètre très lentement dans les tissus, d'où le maintien pendant 15 à 25 jours de taux efficaces dans le lait avec des doses de 500 mg. Cette propriété est défavorable à l'emploi de la novobiocine pour traiter les mammites en période de lactation, mais est favorable à l'emploi pour

le tarissement. Par contre, l'apparition très rapide des résistances et le phénomène inverse de la bactériopause sont contraire à ce dernier emploi. Il faut encore mentionner que la novobiocine est très fortement liée aux protéines des sécrétions mammaires en période de tarissement [27].

A cause de l'apparition rapide des résistances, de la pharmacocinétique défavorable, des fréquentes sensibilisations et de la présence d'antibiotiques plus sûrs, la novobiocine a été abandonnée en médecine humaine depuis longtemps [4, 7].

Résumé

Dans cet article, nous avons présenté plusieurs antibiotiques: les polymyxines, les lincosanides, la spectinomycine, la flavomycine, les synergistines, la bacitracine et la novobiocine. Les polymyxines, substances basiques, hydrosolubles, sont rapidement bactéricides par effet détergent envers un grand nombre de germes gram – dont les pseudomonas (les proteus entre autres sont résistants). Les polymyxines sont en plus capables d'inactiver de petites quantités d'endotoxines. Les résistances extra-chromosomales sont inexistantes. Les polymyxines ne sont pas absorbées par l'intestin. Après administration parentérale, elles diffusent très mal dans les tissus et dans le lait. Chez les ruminants, le volume de distribution est de 0,3 à 0,4 l/kg, la liaison aux protéines sériques de 55% et la demi-vie de 3 à 4 heures. A cause de la très grande néphrotoxicité qui peut aller jusqu'à la nécrose tubulaire et du risque de blocage neuromusculaire qui ne peut pas être traité par le calcium ni par la néostigmine, les taux thérapeutiques ne peuvent pas être maintenus. Un dosage de 7,5 mg/kg ne devrait jamais être dépassé. En médecine vétérinaire, les polymyxines seront utilisées de préférence aux aminoglucosides dans les infections à pseudomonas et à colibacilles (entérotoxémie). Dans les mammites, même le dosage intramusculaire maximum ne permet pas toujours d'atteindre les CMI des germes dans le lait, mais permet tout au plus d'inactiver partiellement les endotoxines qui auraient passé dans le sang. Les injections intramammaires, même au dosage de 1 million d'unités ne permettent pas d'inactiver les énormes quantités d'endotoxines qui se trouvent dans le lait et qui seront éliminées de préférence par une traite très fréquente.

Les lincosanides ont des propriétés très semblables à celles de l'érythromycine et ont les mêmes indications. La spectinomycine, dont l'unique indication en médecine humaine est la gonorrhée, n'apporte pas grand-chose à la médecine vétérinaire. Une association fixe avec les lincosanides est inadéquate à cause de la très grande différence de pharmacocinétique qui rend impossible tout synergisme. La flavomycine, grâce au facteur de sensibilité transmis par plasmide, les synergistines, grâce à une activité très grande (bactériopause) vis-à-vis des staphylocoques, un pH optimum de 6 et une pharmacocinétique favorable, et la bacitracine, grâce à une activité bactéricide et une formation de résistance très rare, seraient intéressantes dans la lutte contre les mammites. Ces antibiotiques sont pourtant utilisés comme facteurs de croissance.

La novobiocine a des avantages et des désavantages qui se compensent: Grande activité envers les staphylocoques, mais apparition très rapide des résistances, maintien de taux actifs très prolongé dans le lait, mais forte liaison aux protéines et très faible diffusion. Ces propriétés rendent problématique l'emploi intramammaire aussi bien pendant la lactation que pour le tarissement.

Zusammenfassung

Wir haben im vorliegenden Artikel mehrere Antibiotika vorgestellt: die Polymyxine, die Lincosanide, das Spektinomyzin, das Flavomyzin, die Synergistine, das Bacitracin und das Novobiocin.

Die Polymyxine, basische, wasserlösliche Substanzen, sind wegen ihrer Detergenzwirkung rasch bakterizid gegenüber einer grossen Zahl von gramnegativen Keimen wie z. B. Pseudomonas. Unter anderen sind hingegen die Proteuskeime resistent. Ausserdem sind die Polymyxine im Stande, kleine Mengen von Endotoxinen zu inaktivieren. Die chromosomalen Resistenzen treten sehr langsam auf, extra-chromosomale Resistenzen sind nicht bekannt. Eine Resorption der Poly-

myxine im Darm findet nicht statt. Nach parenteraler Applikation diffundieren sie sehr schlecht in die Gewebe und die Milch. Bei den Wiederkäuern liegt das Verteilungsvolumen zwischen 0,3 und 0,4 l/kg, die Bindung an das Serumeiweiss bei 55% und die Halbwertszeit zwischen drei und vier Stunden. Wegen der sehr grossen Nephrotoxizität, die bis zu einer tubulären Nekrose führen kann, und der Gefahr einer neuromuskulären Blockade, die sich weder mit Calzium noch durch Neostigmin aufheben lässt, könnnen therapeutische Blutspiegel nicht beibehalten werden. Eine Dosierung von 7,5 mg/kg sollte nie überschritten werden. In der Veterinärmedizin sollte man die Polymyxine den Aminoglykosiden für Infektionen mit Pseudomonas und Colibazillen (z. B. Enterotoxämien) vorziehen. Bei Mastitiden erlaubt sogar die maximal mögliche intramuskuläre Dosierung nicht immer die minimale bakterielle Hemmkonzentration der Keime in der Milch zu erreichen. Sie ermöglicht aber, im besten Falle, die im Blut sich befindenden Endotoxine zu einem gewissen Teil zu inaktivieren. Selbst intramammäre Injektionen von 1 Mio Einheiten vermögen die riesigen Mengen von Endotoxinen in der Milch nicht zu inaktivieren. Man eliminiert sie am besten durch häufiges Melken.

Die Lincosanide sind in ihren Eigenschaften dem Erythromyzin sehr ähnlich und weisen auch die gleichen Indikationen auf. Das Spektinomyzin, das in der Humanmedizin einzig gegen die Gonorrhoe eingesetzt wird, besitzt keine Bedeutung für die Veterinärmedizin. Eine fixe Assoziation mit Lincosaniden ist nicht angebracht wegen den grossen Unterschieden in der Pharmakokinetik, die jeden Synergismus verunmöglichen. Interessant im Kampf gegen Mastitis wären das Flavomyzin dank eines Sensibilitätsfaktors, der durch Plasmid übertragen wird, die Synergistine wegen ihrer grossen Aktivität gegenüber den Staphylokokken (Bakteriopause), eines pH-Optimums von 6 und einer günstigen Pharmakokinetik, und das Bacitracin wegen seiner bakteriziden Aktivität und sehr seltener Resistenzbildung. Diese Antibiotika werden aber als Wachstumsfaktoren verwendet.

Die Vorteile und Nachteile des Novobiocins heben sich auf: Einerseits eine grosse Aktivität den Staphylokokken gegenüber, andrerseits aber sehr rasches Auftreten von Resistenzen. Wirksame Konzentrationen bleiben in der Milch lange erhalten, aber die Eiweissbindung ist auch in der Milch stark und die Diffusion schwach. Diese Eigenschaften machen die intramammäre Anwendung sowohl während der Laktation als auch in der Trockenperiode problematisch.

Riassunto

Nel presente lavoro abbiamo presentato numerosi antibiotici: le polimixine, le lincosanide, la spectinomicina, la flavomicina, le sinergistine, la bacitracina e la novobiocina.

Le polimicine, sostanze basiche ed idrosolubili, grazie al loro effeto detergente, sono rapidamente battericide nei confronti di un grande numero di germi Gram negativi, come per esempio Pseudomonas. Altri germi, tra cui Proteus sono invece resistenti a questo antibiotico. Oltracciò le polimixine sono in grado di inattivare piccole quantità di endotossine. Resistenze cromosomiche appaiano molto lentamente, resistenze extracromosomiche non sono note. Le polimixine non vengono assorbite per via intestinale. Dopo applicazione parenterale tali antibiotici diffondono molto male nel tessuto e nel latte. Per quanto riguarda i ruminanti il volume di distribuzione si aggira tra 0,3 e 0,4 l/kg, il legame alle proteine sieriche intorno al 55% e il tempo di dimezzamento tra 3 e 4 ore. Il mantenimento di quote ematiche terapeutiche non è possibile e causa della altissima nefrotossicità, che può portare fino alla necrosi tubulare, e del pericolo di un blocco neuromuscolare che non può essere eliminato nè con calcio nè con neostigmina. Non si dovrebbe mai superare il dosaggio di 7,5 mg/kg. Nella medicina veterinaria le polimixine sono da preferirsi agli aminoglicosidi per infezioni con Pseudomonas e Colibacilli (per esempio enterotossemie). Nel caso di mastiti, persino il dosaggio massimo intramuscolare non permette sempre di raggiungere la minima concentrazione efficace antibatterica nel latte. Tale dosaggio rende peraltro possibile, entro certi limiti, la inattivazione delle endotossine ematiche. Persino le iniezioni intramammarie di 1 milione di unità non sono in grado di inattivare le enormi quantità di tossine presenti nel latte. Una frequente mungitura é il miglior mezzo di eliminazione di queste ultime.

Le lincosamidi sono molto simili, nelle loro proprietà, alla eritromicina, di cui hanno anche le stesse indicazioni. La spectinomicina, che in medicina umana viene usata contro la gonorrea, non

ha alcun significato per la medicina veterinaria. Una fissa associazione con le lincosanidi non è indicata, dati le grandi differenze nella farmacocinetica, che impediscono qualunque sinergismo. Interessante nella lotta alle mastiti è la flavomicina, grazie ad un fattore di sensibilità che viene trasmesso per mezzo di plastidi. Interessanti sono pure le sinergistine, causa della loro energica azione nei confronti degli stafilococchi (batteriopausa), a causa di un pH ottimale pari a 6 e di una favorevole farmacocinetica. Ancora degna di nota è la bacitracina a causa delle sue proprietà battericide e della rara induzione di resistenze. Questi antibiotici vengono però usati come fattori di crescità.

I vantaggi e gli svantaggi della novobiocina sono i seguenti: grande attività nei confronti degli stafilococchi da un lato, rapido aumento di resistenze dall'altro. Concentrazioni efficaci a lungo nel latte, ma il legame con le proteine è forte anche nel latte e la diffusione debole. Tali proprietà rendono problematica l'applicazione intramammaria durante la lattazione e durante l'asciutta.

Summary

The paper presents the polymyxins, the lincosanides, spectinomycin, flavomycin, the synergistines, bacitracin and novobiocin.

The polymyxins are hydrosoluble bases and are rapidly bactericidal, by way of a detergent effect, against a large number of gram negative bacteria, including pseudomonas species (proteus species, among others, are resistant). The polymyxins are, in addition, capable of neutralizing small amounts of endotoxins. Chromosomal resistance appears slowly, extrachromosomal resistance does not exist. The polymyxins are not absorbed from the intestine. After parenteral administration they diffuse slowly into tissues and milk. In ruminants the volume of distribution is 0.3–0,4 l/kg, plasma protein binding 55% and the halflife 3–4 h. Therapeutic levels cannot be maintained for a long time owing to the very high nephrotoxicity (terminating in tubular necrosis) and the risk of neuromuscular blockade (refractory to calcium and neostigmine). The dose of 7.5 mg/kg should not be exceeded. In veterinary medicine the polymyxins should be preferred to the aminoglycosides in pseudomonas and coli infections (enterotoxaemia). In mastitis even the maximal permissible i.m. dosage does not always allow to reach the MIC of the organism in the milk but at least achieves inactivation of a fraction of the endotoxins otherwise passing into the blood stream. Intramammary injection, even at 1 Mio units, is unable to inactivate the enormous amounts of endotoxin in the milk, which can, however, be reduced by frequent milking.

The lincosanides have properties similar to those of erythromycin and have the same indications. Spectinomycin, whose only indication in human medicine is gonorrhoea, adds little to veterinary therapeutics. A fixed combination with lincosanides is inadequate because of the very large difference in pharmacokinetics which renders any synergism ineffective.

Flavomycin, thanks to a sensibility factor transmitted by a plasmid, the synergistines thanks to high activity (bacteriopause) against staphylococci, a pH optimum of 6 and favourable kinetics and bacitracin thanks to its bactericidal action and infrequent resistance, are of interest in the struggle against mastitis. However, they are currently used as growth promotors.

Novobiocin has advantages and disadvantages which cancel each other: High activity against staphylococci, but very rapid development of resistance, long-lasting effective levels in milk but strong binding to proteins and slow diffusion. These properties make the intramammary use problematic both in lactating and dry cows.

Bibliographie

[1] *Bickel H.:* Wachstumsfördernde antimikrobielle Stoffe. Referat Weiterbildungskurs «Antimikrobielle Stoffe als nutritive und therapeutische Futterzusätze». 26–27 V 1982 am Landwirtschaftlichen Bildungszentrum Grangeneuve, 1725 Posieux, SVIAL/ASIAT Zollikofen. – [2] *Burrows G.E.:* Pharmacotherapeutics of macrolides, lincomycin and spectinomycin. JAVMA *176* 10 (2) 1072–1077 1980. – [3] *Glaser U.:* Arzneimittelwechselwirkungen mit antimikrobiellen Substanzen. Deutsche Tierärztl. Wschr. *86* 7 274–280 1979. – [4] *Goodman L. S. and Gilman A.:* The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4th edition Macmillan Company 1970. – [5] *Goodman Gilman A., Goodman L. S. and Gilman A.:* The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th edition Macmillan

Publishing Co. 1980. – [6] *Kaemmerer K. and Dey-Hazra A.:* In vivo-, in vitro-Untersuchungen über die Eiweisssynthese von Lebergewebe mit nutritiven Wirkstoffen. Veterinär-Medizinische Nachrichten Heft 2 1980. – [7] *Lang E.:* Antibiothérapie, un guide pratique édité par Sandoz SA, département pharmaceutique, division suisse, Bâle 1973. – [8] *Neugebauer J. und Morant J.:* Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 1982 vol. 1 und 2. Verlag Documed AG Basel. – [9] *Neuman M.:* Antibiotika-Kompendium. Verlag Hans Huber Bern 1981. – [10] *Nouws J.F.M. and Ziv G.:* Distribution and residues of macrolide antibiotics in normal dairy cows. Archiv f. Lebensmittelhyg. *30* 6 202– 208 1979. – [11] *Penseyres J.-H.:* Empfindlichkeit und Resistenz verschiedener bakterieller Erregerspezies tierischer Herkunft gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen. Thèse Berne 1980. – [12] *Pilloud M.:* Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique IV. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. *124* 307–314 1982. – [13] *Pilloud M.:* Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique V. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. *124* 389–399 1982. – [14] *Pilloud M.:* Antibiotiques et chimiothérapiques – De la recherche à la pratique VI. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. *125,* 301–315 (1983). – [15] *Ritzerfeld W.:* Antibiotika-Nebenwirkungen aus bakteriologischer und epidemiologischer Sicht. Münch. Med. Wschr. *115:* 39 1641–1649 1973. – [16] *Siddique J.H., Loken K.J. and Hoyt H.H.:* Concentrations of neomycin, dihydrostreptomycin and polymyxin in milk after intramuscular or intramammary administration. JAVMA *146* 6 594–599 1965. – [17] *Videau D.:* Sur le mode d'action des antibiotiques, cas particulier de la spiramycine. Annales de l'Institut Pasteur *94* 709–723 1958. – [18] *Ziv G. and Sulman F.G.:* Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimicrobial agents and chemotherapy *2* 3 206–213 1972. – [19] *Ziv G. and Sulman F.G.:* Passage of polymyxins from serum into milk in ewes. Am. J. Vet. Res. *34* 3 317–321 1973. – [20] *Ziv G. and Sulman F.G.:* Serum and milk concentrations of spectinomycin and tylosin in cows and ewes. Am. J. Vet. Res. *34* 3 329–333 1973. – [21] *Ziv G. and Sulman F.G.:* Penetration of lincomycin and clindamycin into milk in ewes. Br. Vet. J. *129* 83–91 1973. – [22] *Ziv. G. and Sulman F.G.:* Permeability of the mammary gland to large antibiotic molecules. Zbl. Vet. Med. A *20* 388–394 1973. – [23] *Ziv. G. and Sulman F.G.:* Absorption of antibiotics by the bovine udder. J. of Dairy Science *58* 11 1637–1644 1974. – [24] *Ziv G., Hartmann I. and Torten M.:* In vitro inactivation of endotoxin by polymyxin B and colistin in mastitic milk. J. Vet. Pharmacol. Therap. *1* 213–216 1978. – [25] *Ziv G.:* Practical pharmacocinetic aspects of mastitis therapy I: Parenteral treatment. Vet. Med./small animal clin. *75* 277–290 1980. – [26] *Ziv G.:* Practical pharmacocinetic aspects of mastitis therapy II: practical and therapeutic applications. Vet. Med./small animal clin. *75* 469–474 1980. – [27] *Ziv G.:* Practical pharmacocinetic aspects of mastitis therapy III: Intramammary treatment. Vet. Med./small animal clin. *75* 657–670 1980.

Remerciements: Nous remercions les maisons Stricker SA et Biokema SA, ainsi que le confrère J.-H. Penseyres et le Professeur H.-J. Schatzmann qui nous ont permis d'avoir la documentation nécessaire à ce travail.

Régistration du manuscrit: 14 octobre 1982